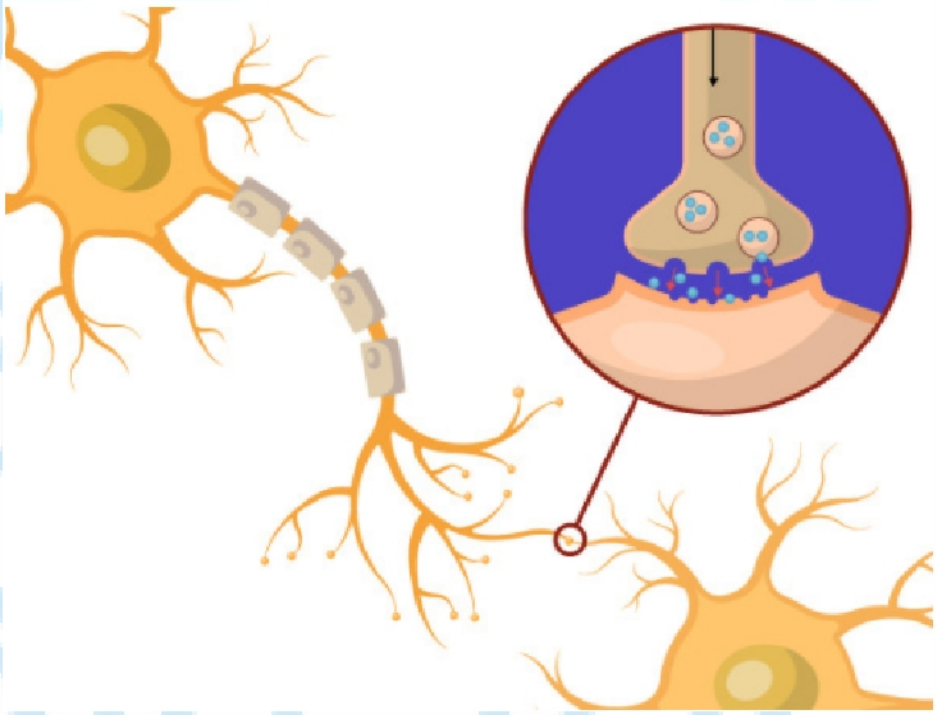
جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

الأدوية الكولينرجية، المضادات الكولينرجية
ومضادات الكولينستراز
Cholinergics, Anticholinergics and Anticholinesterases



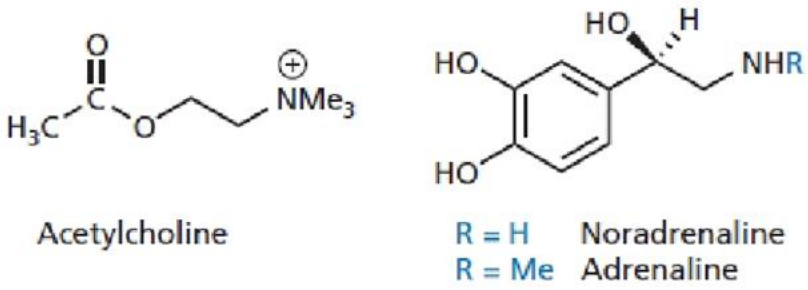
MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

1- الجهاز العصبي المحيطي

يحيط الجهاز العصبي المحيطي PNS بالجهاز العصبي المركزي CNS (الدماغ والعمود الشوكي) ويقسم إلى أعصاب حسية تنقل الرسائل من الجسم إلى الجهاز العصبي المركزي وأعصاب حركية تنقل الرسائل من الجهاز العصبي المركزي إلى أنحاء الجسم.

أهم النواقل العصبية في الجهاز العصبي المحيطي هي الاستيل كولين Acetylcholine والنورأدرينالين Noradrenaline.

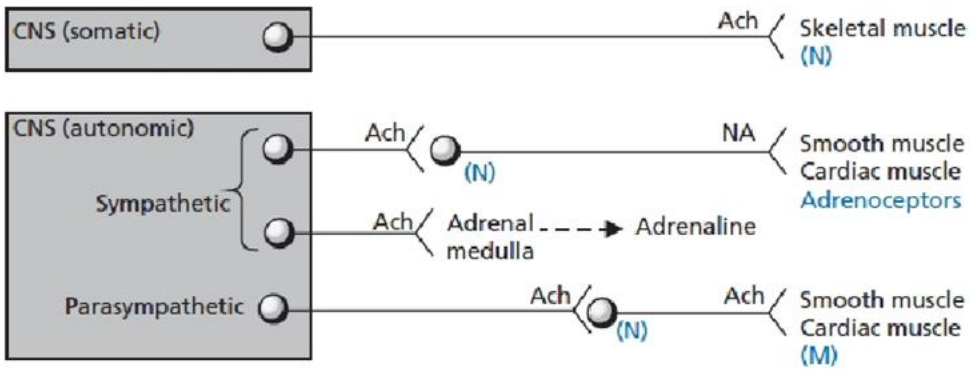


Acetylcholine

R = H Noradrenaline
R = Me Adrenaline

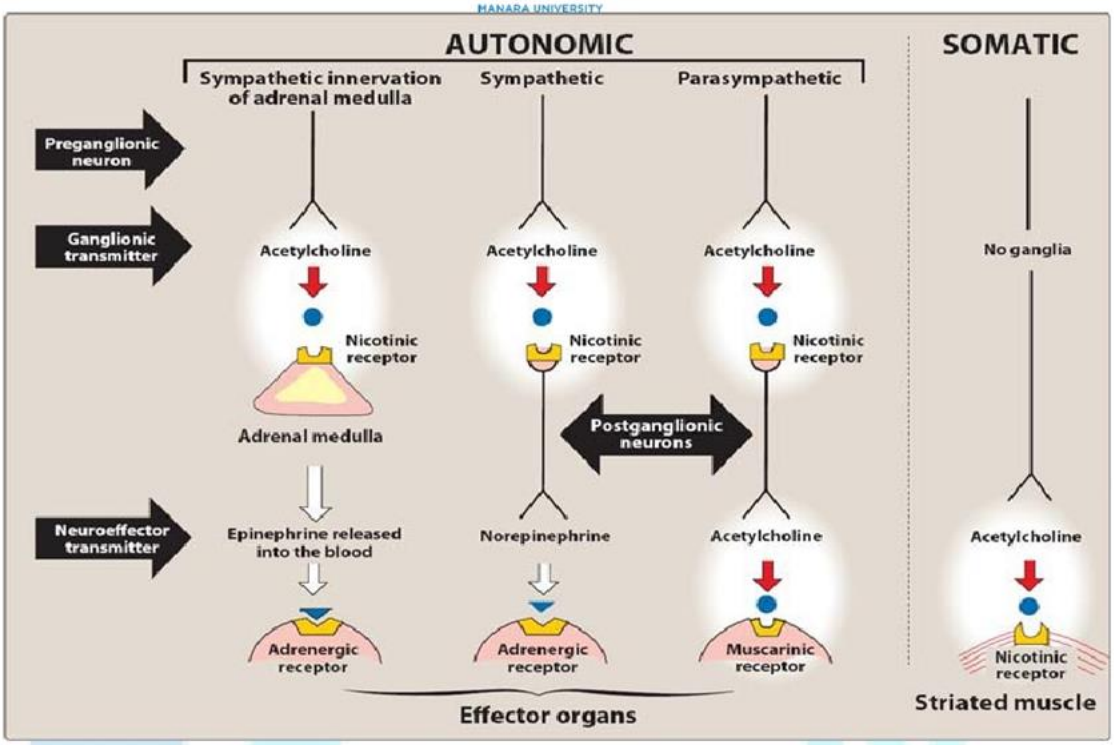
2- الأعصاب الحركية في الجهاز العصبي المحيطي

تنقل الأعصاب الحركية الرسائل من الجهاز العصبي المركزي إلى أنحاء الجسم المختلفة من عضلات هيكيلية وعضلات ملساء والعضلة القلبية والغدد.



2.3 Motor nerves of the peripheral nervous system. N = nicotinic receptor; M = musarinic receptor; AcH = acetylcholine; NA = noradrenaline.

MANARA UNIVERSITY



تم تصنيف العصبونات الحركية التابعة للجهاز العصبي المركزي إلى 3 أجهزة فرعية: الجهاز العصبي الحركي الجسدي، الجهاز العصبي الحركي المستقل والجهاز العصبي المعوي.

الجهاز العصبي الحركي الجسدي

تنقل الأعصاب الحركية الجسدية الرسائل من الجهاز العصبي المركزي إلى العضلات الهيكلية. لا توجد مشابك على طول المسار. الناقل العصبي في الوصل العصبي العضلي هو أستيل كولين. يرتبط الأستيل كولين مع المستقبلات الكولينرجية ضمن الأغشية الخلوية للخلايا العضلية لتتقلص العضلة الهيكلية.

الجهاز العصبي الحركي المستقل

تنقل الأعصاب الحركية المستقلة الرسائل من الجهاز العصبي المركزي إلى العضلات الملساء والعضلة القلبية ولب الكظر ويمكن تقسيم هذا الجهاز إلى جهاز عصبي ودي sympathetic ونظير ودي parasympathetic

الجهاز المعوي

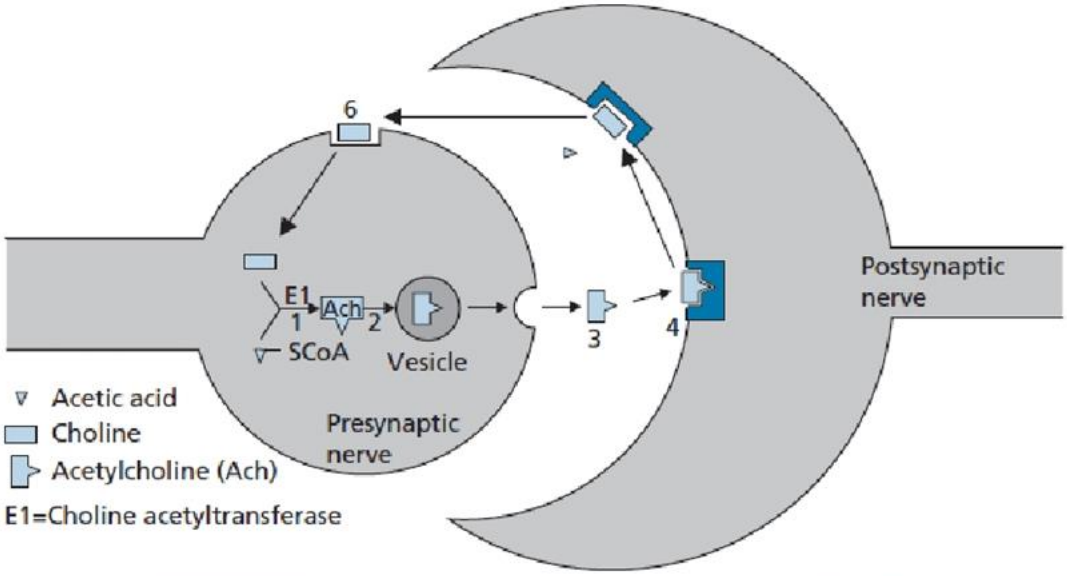
يتوضع في جدران جهاز الهضم ويتلقى هذا الجهاز الرسائل من الأعصاب الودية ونظيرة الودية ويستجيب أيضاً للتأثيرات الموضعية لتزود بمسارات انعكاسية موضعية.

MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

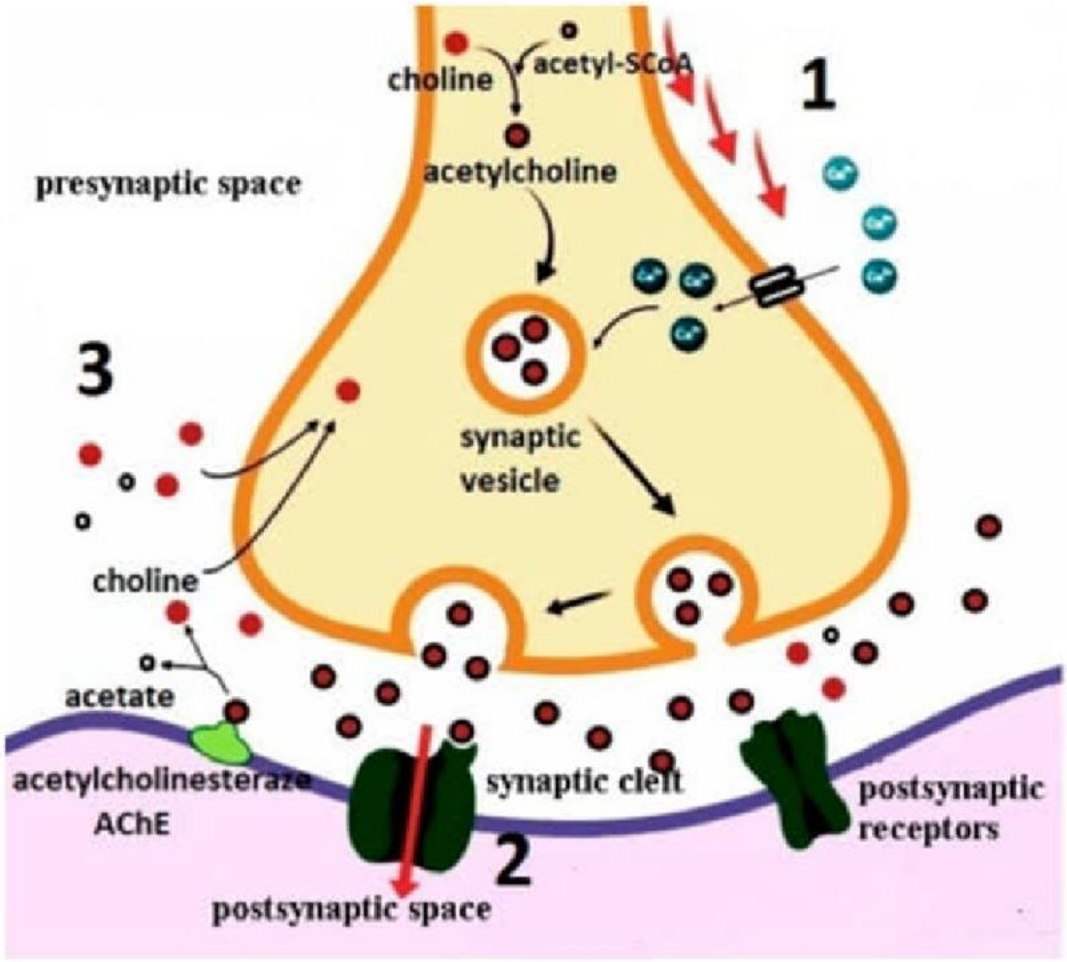
الجهاز الكولينرجي (كوليني المفعول)

جهاز نقل الإشارة الكولينرجي



- **المرحلة الأولى التخليق البيولوجي للأستيل كولين:** يتم تخليقه من كولين وأستيل التميم- A عند نهاية العصبون قبل المشبكي. يتم تحفيز التفاعل بـ Choline acetyltransferase.

- تضمين الأستيل كولين ضمن حويصلات مرتبطة بالغشاء بوساطة بروتين ناقل نوعي.
- يؤدي وصول إشارة عصبية إلى فتح قنوات أيونات الكالسيوم وإلى ارتفاع في تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية وهذا يحرض الحويصلات على الاندماج مع غشاء الخلية وتحرير الناقل العصبي ضمن الفجوة المشبكية.
- يعبر أستيل كولين الفجوة المشبكية ويرتبط مع المستقبلات الكولينرجية مؤديا إلى تحفيز العصبون التالي.
- يتحرك أستيل كولين نحو إنزيم أستيل كولينستراز والذي يتوضع في العصبون بعد المشبكي والذي يحفز حلمهة أستيل كولين لينتج كولين أسيتيك أسيد.
- يتم قبط الكولين إلى داخل العصبون قبل المشبك بوساطة بروتين ناقل.



يوجد نمطان من المستقبلات الكولينرجية: المستقبلات الموسكارينية في العضلة القلبية والعضلات الملساء والمستقبلات النيكوتينية في العضلات الهيكلية وفي المشابك بين العصبونات.

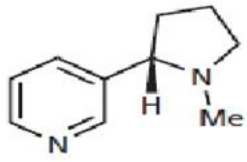
تعد المستقبلة الكولينرجية وإنزيم كولينستراز أهدافا دوائية ؟؟؟

هل يمكن استعمال الأستيل كولين كدواء؟ الكتروفيلية مجموعة الكربونيل تجعلها عرضة لهجوم نيكليوفيلي (ماء) وحلمهة بسهولة ومجموعة الأمين المبرتنة تزيد من هذه الالكتروفيلية للكربونيل.

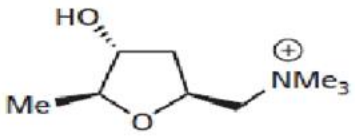
- ✓ يتحلمه الأستيل كولين بسهولة في المعدة بوساطة عملية التحفيز بالحمض ولا يمكن إعطاؤه فمويا
- ✓ يتحلمه بسهولة في الدم بواسطة إنزيمات الإستراز
- ✓ لاتوجد انتقائية في عمل الأستيل كولين.

لذلك يلزمنا مضاهئات للاستيل كولين أكثر ثباتا تجاه الحلمهة وأكثر انتقائية تبعا لمكان التاثير في الجسم.

أظهر النيكوتين (الموجود في التبغ) انتقائية تجاه المستقبلات الكولينرجية الموجودة في العضلات الهيكيلية أو عند المشابك بين العصبونات وسميت بالمستقبلات النيكوتينية nicotinic receptors. أظهر المسكارين (الجوهر الفعال في فطر سام) انتقائية تجاه المستقبلات الكولنرجية في العضلات الملساء والعضلة القلبية وسميت بالمستقبلات الموسكارينية muscarinic reseptors. كان النيكوتين والمسكارين من أوائل المركبات التي أشارت إلى إمكانية تحقيق الانتقائية تجاه المستقبلات وإلى وجود أنماط مختلفة منها.



Nicotine



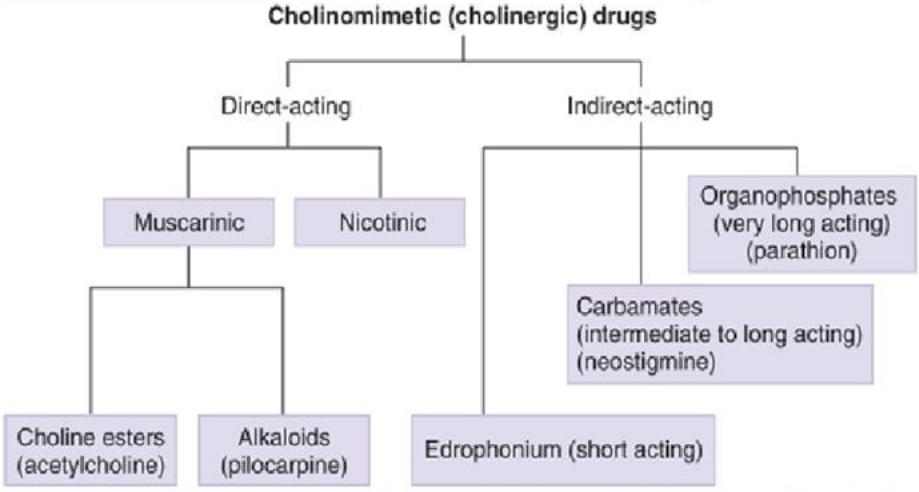
L (+) Muscarine

الأدوية الكولينية Cholinomimetic (cholinergic) drugs

محاكيات نظير الودي parasympathomimetic أو المقلدات الكولينية (أو مشابهات الكولين): تحاكي تأثيرات الأستيل كولين في الجهاز العصبي نظير الودي.

تقسم الأدوية الكولينية الى:

- مباشرة: تؤثر على المستقبلات الكولينية المسكارينية او النيكوتينية.
- غير مباشرة: تؤثر على اصطناع، تحرير. تدرك الأستيل كولين.

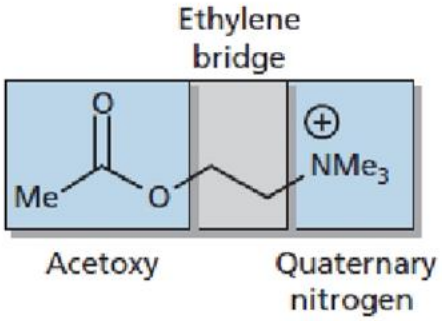


MANARA UNIVERSITY

الأستيل كولين: البنية، علاقة البنية بالتأثير، والارتباط مع المستقبلة

الخطوة الأولى في تطوير أي دواء هي دراسة المركب القائد lead compound واكتشاف الأجزاء المهمة ضمن بنية الجزيء بالنسبة إلى فعاليته.

المركب القائد هنا هو الأستيل كولين.



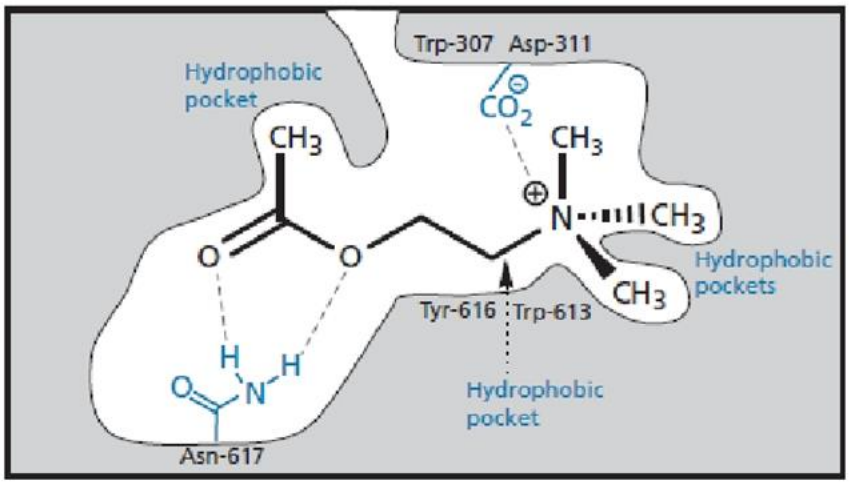


FIGURE 22.10 Muscarinic receptor binding site.

A. تعد ذرة الآزوت المشحونة إيجابا حاسمة من أجل الفعالية ويؤدي استبدالها بذرة كربون متعادلة إلى إزالة الفعالية.
B. المسافة الفاصلة بين ذرة الآزوت والمجموعة الإسترية مهمة.
C. المجموعة الوظيفية الإسترية مهمة.
D. لايمكن تبديل الحجم الكلي للجزيء بشكل كبير. تتمتع الجزيئات الكبر حجما بفعالية أضعف.
E. لايمكن إطالة جسر الإيتيلين الواقع بين ذرة الآزوت والاستر.

F. لابد من وجود مجموعتي ميتيل على الآزوت ويمكن تحمل وجود مجموعة ألكيلية ثالثة أكبر حجما لكن يؤدي وجود أكثر من مجموعة ألكيلية واحدة ضخمة إلى فقدان الفعالية.

G. تؤدي المجموعات الإسترية الأكبر حجما إلى خسارة الفعالية.

H. لاحظ الانطباق الكبير بين الأستيل كولين والمستقبلة!!

التأثرات بين الأستيل كولين والمستقبلة

- ✓ تأثرات رابطة هيدرجينية مهمة بين مجموعة الاستلا وثمالة الاسبارجين
- ✓ جيب كاره للماء يؤوي مجموعة الميتيل الاسترية
- ✓ تأثر أيوني قوي بين ذرة الآزوت المشحونة والمجموعة الجانبية الأنيونية من ثمالة الأسبارتات.
- ✓ تأثرات محرضة أيون-ثنائي القطب بين مجموعة $+NMe_3$ المشحونة والثمالات العطرية في الجيب الكاره للماء مثل التيروزين

جزيء الأستيل كولين جزيء شديد المرونة حيث يؤدي الدوران حول الروابط على طول سلسلته إلى العديد من الأشكال الممكنة.

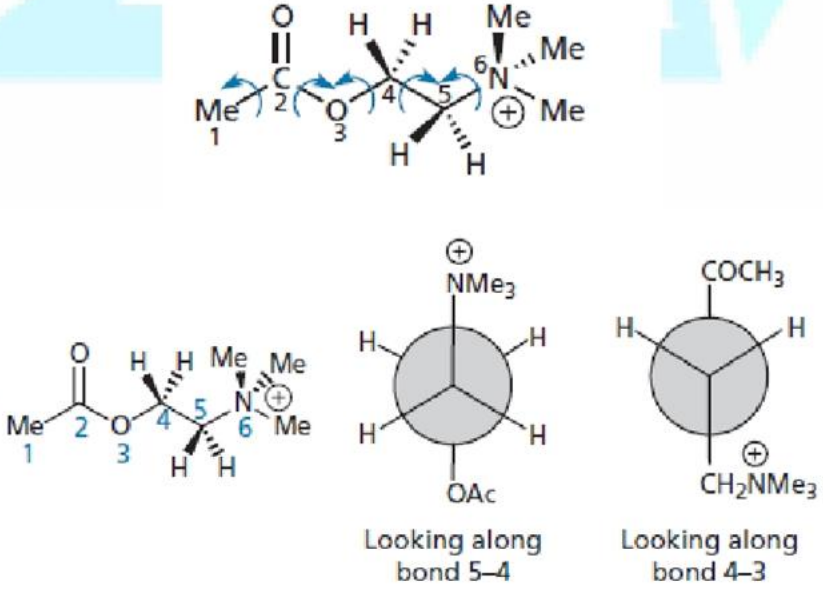


FIGURE 22.12 The sawhorse and Newman projections of acetylcholine.

بعد العديد من الدراسات تبين أنه من الضروري الفصل بين مجموعة الاستر والآزوت الرباعي من أجل الارتباط وتختلف المسافة هذه بين المستقبلتين الموسكارينية والنيكوتينية.

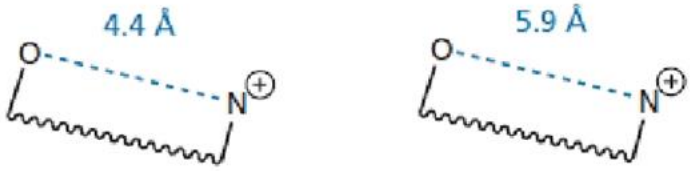
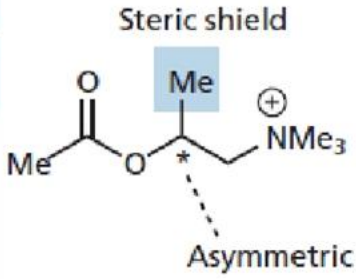


FIGURE 22.15 Pharmacophore of acetylcholine.

بعد التعرف على تأثرات ارتباط الأستيل كولين وحامل خاصيته الدوائية pharmacophore سنتطلع الآن على كيفية تصميم مضاهئات الأستيل كولين ذات الثباتية الأفضل.

تصميم مضاهئات الأستيل كولين Design of acetylcholine analogues

1- الدروع التجسمية Steric shields



22.17 Methacholine (racemic mixture).

تم وضع مجموعة ميتيل إضافية على جسر الإيتلين كدرع تجسيمي بهدف حماية مجموعة الكربونيل. يقوم هذا الدرع بإعاقة اقتراب أي نكليوفيل ممكن كما يعيق ارتباط الإستراز لهذا يؤخر الحلمهة الإنزيمية والكيميائية وبالنتيجة يكون ميثاكولين أكثر ثباتا تجاه الحلمهة ب 3 مرات من الأستيل كولين.

سؤال: لماذا لا نرامن على مجموعة ألكيلية أكبر حجما كمجموعة إيتيل أو بروبيل؟

يظهر ميثاكولين انتقائية جيدة تجاه المستقبلات الموسكارينية ولها تأثير محدود جدا على النيكوتينية.

يستخدم ميثاكولين في اختبار فرط استجابة الشعب الهوائية لتشخيص الربو في بعض الحالات.

2- التأثيرات الالكترونية Electronic effects

MANARA UNIVERSITY

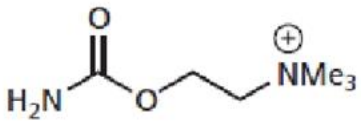


FIGURE 22.19 Carbachol.

تم استبدال مجموعة ميتيل الأسيل بمجموعة NH2 أي استبدال الإستر بمجموعة كاربامات. إن إضافة مجموعة الأمين المانحة للالكترونات يزيد إلى حد كبير من الثبات الكيميائي والإنزيمي (يقلل من الكتروفيلية مجموعة الكربونيل).

الكارباكول له فعالية فارماكولوجية كناهض كولينرجي، ماالاستخدام السريري له ولماذا؟

يظهر الكارباكول انتقائية ضعيفة جدا بين المستقبلتين النيكوتينية والموسكارينية يستعمل موضعيا لمعالجة الزرق Glucoma.

حلت مجموعة الأمين محل مجموعة الميتيل - بالرغم من اختلاف الخواص المحبة والكارهة للماء، لنتذكر هنا خواص مقر الارتباط بجوار هذه المجموعة- دون التأثير على الفعالية الفارماكولوجية. ماذا نسمي مجموعة الأمين هنا بالنسبة لمجموعة الميتيل؟

3- **توحيد التأثيرات التجسيمية والالكترونية**

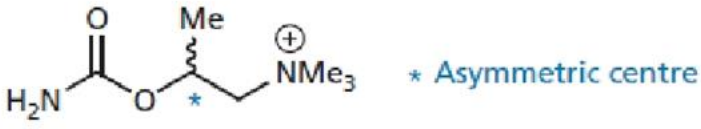


FIGURE 22.21 Bethanechol.

تم إضافة مجموعة β-ميتيل إلى كارباكول وحصلنا على بيثانيكول Bethanechol الثابت تجاه الحلمهة والانتقائي في عمله. يتم استعماله علاجيا في تحفيز السبيل الهضمي والمثانة البولية بعد الجراحة.

استعمالات سريرية للناهضات الكولينرجية

A. **الناهضات الموسكارينية Muscarinic agonists**

1. معالجة الزرق
2. تنشيط السبيلين الهضمي والبولي بعد الجراحة (احتباس بول وظيفي)
3. معالجة عيوب قلبية معينة عبر إنقاص فعالية العضلة القلبية وسرعة القلب.

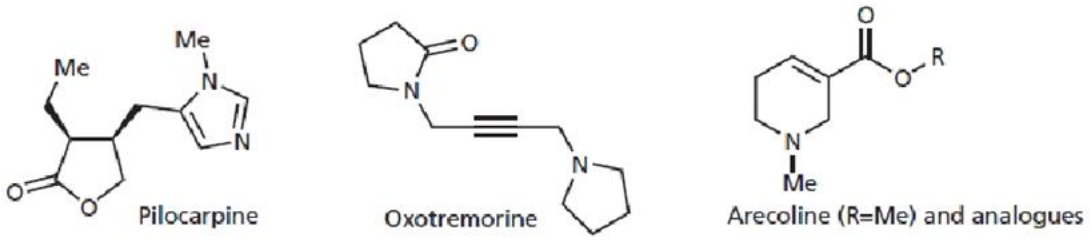
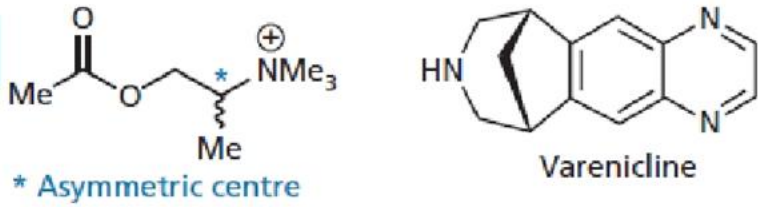


FIGURE 22.22 Examples of muscarinic agonists.

بيلوكاربين: قلوي طبيعي، ناهض موسكاريني يستخدم في معالجة الزرق.

يستخدم اوكسوترمورين و مضاهئات أريكولين في معالجة الزهايمر

B. النامضات النيكوتينية Nicotinic Agonists



تستعمل النامضات النيكوتينية في معالجة الوهن العضلي الوبيل myasthenia gravis

يستخدم فارنيكلين سريريا للمساعدة في الإقلاع عن التدخين (ناهض جزئي للمستقبلات النيكوتينية).

مضادات الكولينستراز والأسيتيل كولينستراز

مضادات كولنستراز هي مثبطات للأسيتيل كولنستراز الانزيم الذي يحلمه أستيل كولين. إذا لم يتخرب أسيتيل كولين يمكن أن يعاود تنشيط المستقبلة الكولنرجية وأن يزيد التأثيرات الكولنرجية لذلك يتمتع مثبط أسيتيل كولنستراز بتأثير الناهض الكولنرجي.

الأدوية المضادة للكولنستراز

قد يكون تثبيط الكولنستراز عكوس أو غير عكوس

1- **الكاربامات (تثبيط عكوس)**

1-1- فيزوستغمين physostigmine

هوالمركب القائد لمثبطات الكاربامات وهو منتج طبيعي من فولة كالابار السامة

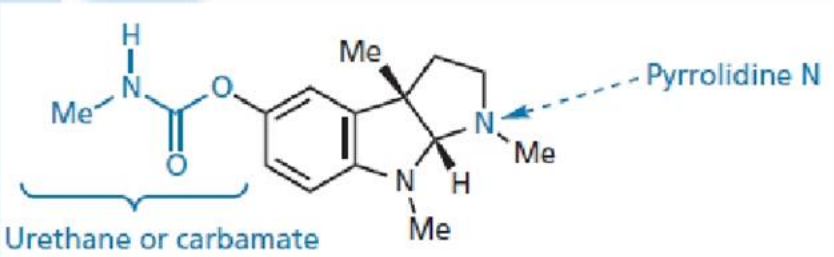


FIGURE 22.44 Physostigmine.

لازال يستخدم لعالجة الزرق. ترياق للتسمم بالأتروبين

1-2- مضاهئات الفيزوستغمين

مامساوئ ميوتين؟ وكيف تم حل المشكلة؟

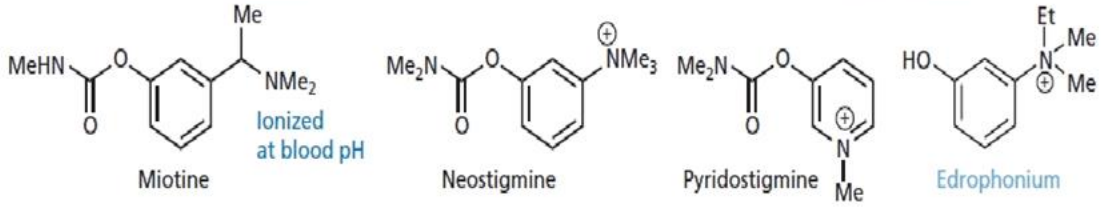


FIGURE 22.47 Analogues of physostigmine. Miotine is a chiral molecule that has been studied as a racemate.

يتم إعطاء نيوستغمين وبيريدوستغمين وريديلبهدف معاكسة أفعال المحصرات العصبية العضلية أو فمويلفي معالجة الوهن العضلي الوبيل.

يتم استعمال إدروفونيوم في الوهن العضلي الوبيل.

2- المركبات الفسفورية العضوية (تثبيط غير عكوس)

عوامل الأعصاب (غازات الأعصاب ديفلوز وسارين) والمبيدات الحشرية (باراثيون parathion ومالاثيون malathion وكلوربيريفوز chlorpyrifos)

MANARA UNIVERSITY

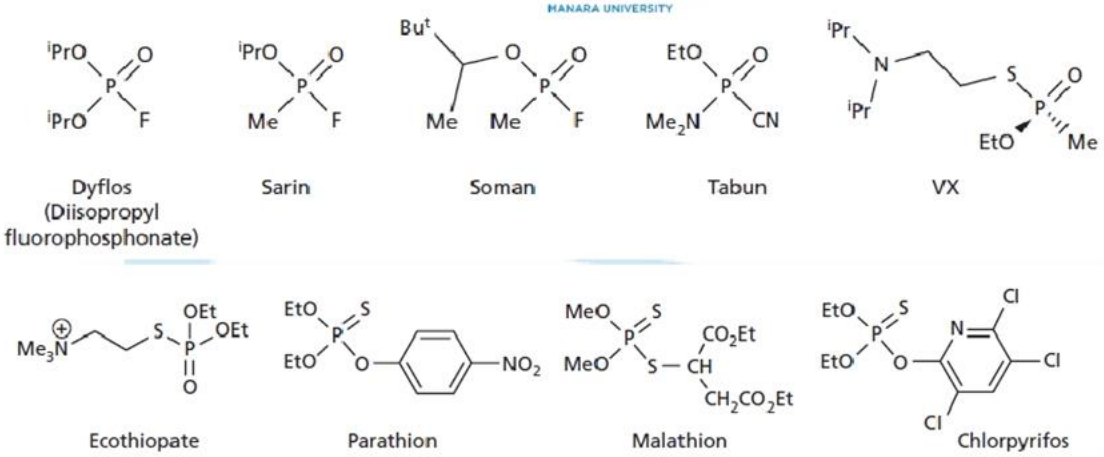


FIGURE 22.50 Organophosphates used as medicines and insecticides.

تثبط الكولينستراز عبر فسفتة غير عكوسة لثمالة السيرين ضمن المقر الفعال.

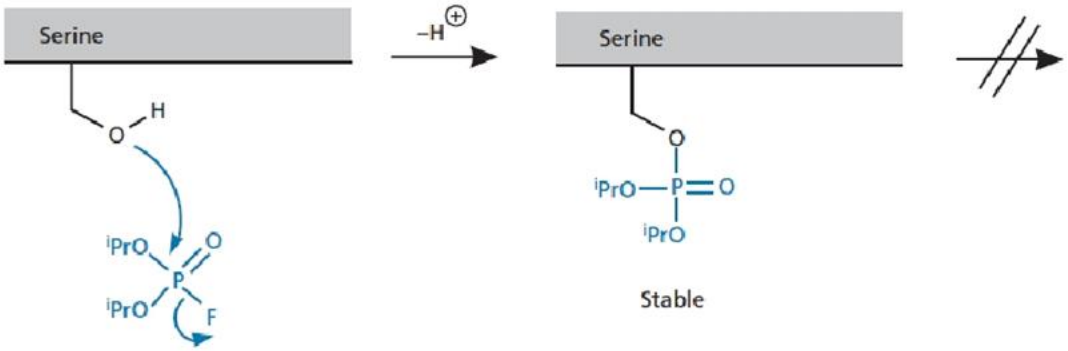


FIGURE 22.49 Simplified mechanism of action of dyflos at the active site of acetylcholinesterase.

برااليدوكسيم Pralidoxime: درياق للفسفات العضوية

يزيح جزء الفوسفات العضوية عن السيرين عبر حلمهة الرابطة فوسفات-سيرين وهذه الرابطة قوية ولاتتحطم بسهولة لذلك يلزم استعمال نيكليوفيل قوي مثل البراليدوكسيم الذي يملك مجموعة أوكسيم عالية النيكليوفيلية.

براليدوكسيم يحمل آزوت رباعي ولايعبر BBB بالتالي لايعمل على أية انزيمات تم تثبيطها داخل الدماغ ولحل هذه المشكلة تم استخدام Pro-2-PAM طليعة دواء للبرالودوكسيم حيث يستطيع كأمين ثالثي أن يعبر BBB ثم يتأكسد إلى برالودوكسيم فور دخوله الجهاز العصبي المركزي.

MANARA UNIVERSITY

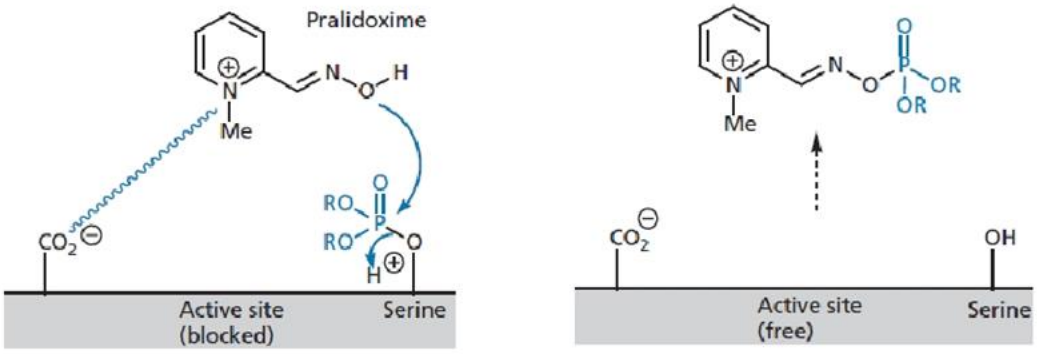


FIGURE 22.52 Pralidoxime as an antidote for organophosphate poisoning.

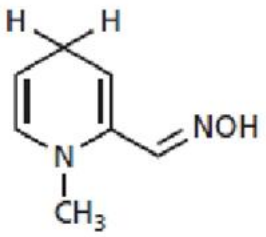


FIGURE 22.54 ProPAM.

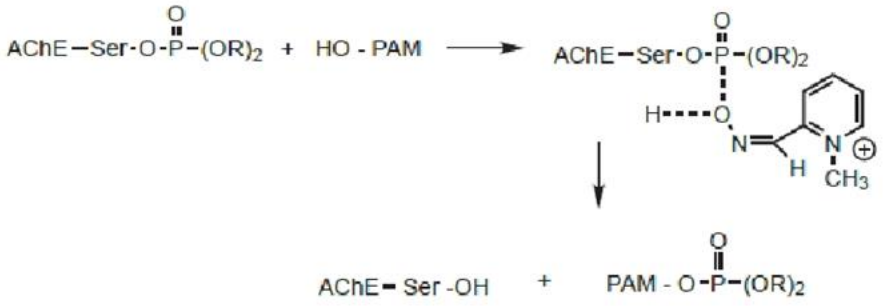


FIGURE 9.20 Reactivation of AChE with 2-PAM.

Kaduse.com

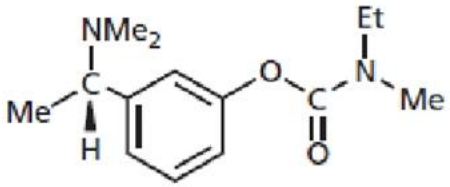
MANARA UNIVERSITY

مضادات كولينستراز كأدوية ذكية

Anticholinesterases as 'smart drugs'

تم إجراء العديد من الأبحاث حول استعمال مثبطات انزيم استيل كولنستراز بهدف معالجة داء الزهايمر .

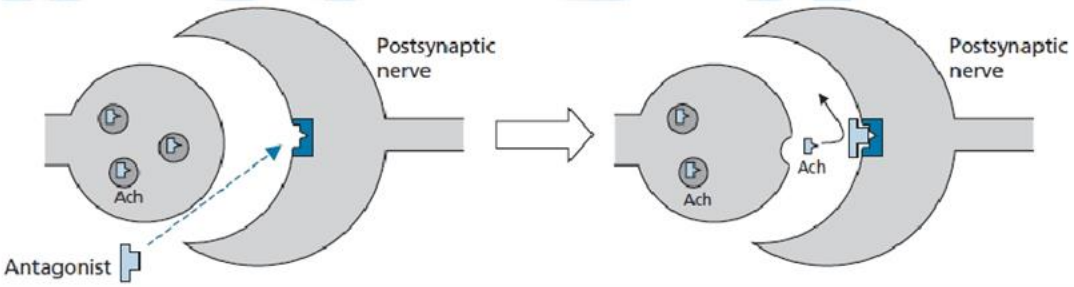
يتوجب على مضادات كولنستراز كأدوية ذكية في معالجة داء الزهايمر أن تعبر الحاجز الدماغي الدموي ولايمكن أن تكون مشحونة بشكل دائم. فيزوستغمين لايدخل الدماغ بشكل كاف. تمت المصادقة على دواء تاكرين Tacrine كأول دواء لمعالجة الزهايمر ولكنه كان سام. استخدم لاحقا دونبيزيل donepezil و rivastigmine و galantamine و metrifonate وهو مركب فوسفاتي عضوي و anabaseine من أجل معالجة الزهايمر.



Rivastigmine (Exelon, Novartis)

مناهضات المستقبلة الكولنرجية الموسكارينية

Antagonists of the muscarinic cholinergic receptor



MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

تؤثر المناهضات الموسكارينية على النقل العصبي إلى الغدد والجهاز العصبي المركزي والعضلات الملساء في السبيلين الهضمي والبولي.

التأثيرات السريرية للمناهضات الموسكارينية

- ✓ إنقاص إفراز اللعاب والإفرازات المعدية.
- ✓ إنقاص حركية السبيلين الهضمي والبولي عبر إرخاء العضلة الملساء.
- ✓ توسيع حدقة العين
- ✓ تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي

تشمل استعمالاتها السريرية على:

- ✓ تثبيط السبيلين الهضمي والبولي أثناء الجراحة
- ✓ الاختبارات العينية
- ✓ تخفيف القرحات الهضمية
- ✓ معالجة داء باركنسون
- ✓ معالجة التسمم بمضادات الكولينستراز
- ✓ معالجة داء الحركة
- ✓ من المحتمل استخدام مناهضات النمط M2 في معالجة داء الزهايمر

المناهضات المسكارينية

كانت المناهضات الأولى التي تم اكتشافها منتجات طبيعية وبالتحديد قلوانيات

أتروبين Atropin وهيوسين Hyoscine

يوجد أتروبين في جذر الأتروبا بيلادونا Atropa belladonna يستخدم الاتروبين سريريا لإنقاص حركية السبيل الهضمي ولإبطال مفعول التسمم بمضادات الكولنستراز.

يستحصل هيوسين أو سكوبولامين scopolamine من تفاح الشوك Datura stramonium وهو شديد الشبه كيميائيا مع الاتروبين ويستعمل في داء السفر.

MANARA UNIVERSITY

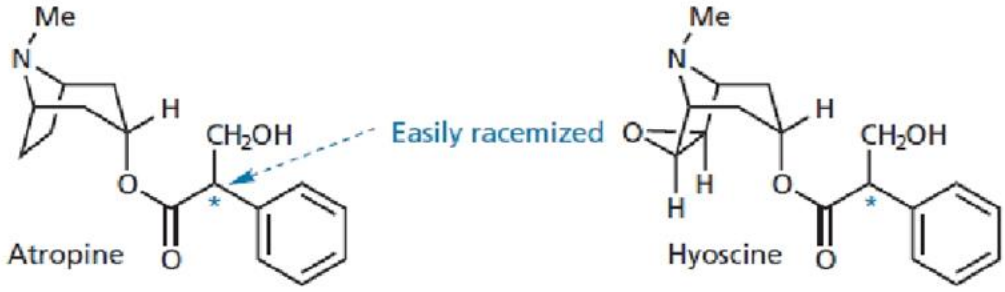


FIGURE 22.25 Atropine and hyoscine.

المسافة بين مجموعة الاستر ومجموعة الازوت هي نفسها في كل من الأتروبين والاستيل كولين. الازوت يحمل شحنة في الاستيل كولين وذرة الازوت يجب ان تكون مشحونة في الاتروبين كي يرتبط بالمستقبلة الكولنرجية.

الأتروبين جزيء أكبر حجما من الاستيل كولين وبالتالي يتأثر مع منطقة الارتباط بشكل مختلف ولايحرض نفس التبدلات التي يحرضها الاستيل كولين وهذا يعني لايتم تنشيط المستقبلة.

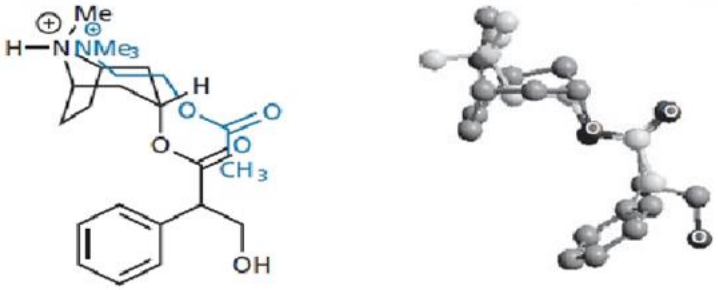
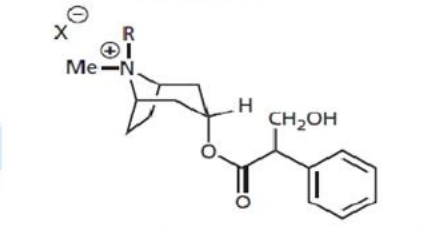


FIGURE 22.26 Acetylcholine skeleton superimposed on to the atropine skeleton.

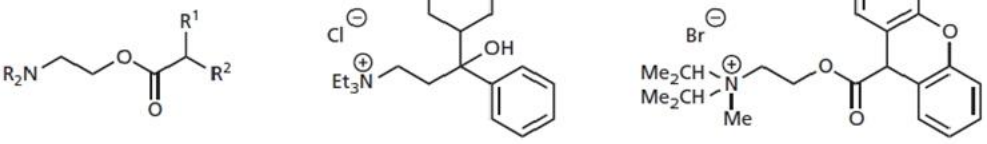
الأتروبين والهيوسين من الأمينات الثالثية وليست أملاحارباعية وبالتالي قادرة على عبور الحاجز الدماغي الدموي كأسس حرة وأن يتبرتنا فور وصولهما إلى الدماغ ويحصرا المستقبلات المسكارينية مما يتسبب بالتأثيرات العصبية المركزية.

المضاهئات البنيوية المعتمدة على أتروبين

من أجل إنقاص الآثار الجانبية على الجهاز العصبي المركزي تم استعمال أملاح الأمونيوم الرباعية ومضاهئات الأتروبين سريريا على سبيل المثال: إبراتروبيوم ipratropium كموسع قصبي في معالجة الداء الرئوي الساد المزمن.



R = Me, X = NO_3^-; Atropine methonitrate
R = ^{i}Pr, X = Br^-; Ipratropium



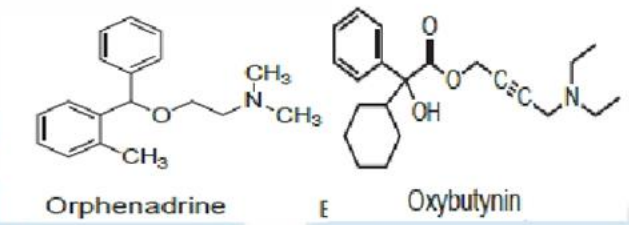
R^1 and R^2 = Aromatic or heteroaromatic

Tridihexethyl chloride

Propanthreline bromide

FIGURE 22.29 Simplified analogues of atropine.

يستعمل كل من تروبيكاميد tropicamide وسيكلوبنتولات cyclopentolate في القطورات العينية لتوسيع الحدقة من أجل فحص العين. يستعمل كل من تريهكسي فينيديل trihexyphenidyl وبنزاتروبين benzatropine لمعاكسة اضطرابات الحركة في داء باركنسون. يستعمل بيرنزيبين pirenzepine لمعالجة القرحات الهضمية فهو مناهض انتقائي لـ M1 وعديم الفعالية تجاه M2 .



Orphenadrine

Oxybutynin

يستعمل orphenadrine في المعالجة المنهجية لداء باركنسون حيث يخفف ألم الصمل rigidity وفي معالجة التشنج العضلي موضعيا.

أوكسي بوتنين Oxybutynin: مضاد موسكاريني يستعمل لعلاج فرط نشاط المثانة والذي يسبب التبول المتكرر والحاجة الملحة للتبول وعدم القدرة على التحكم في التبول (سلس البول).

MANARA UNIVERSITY

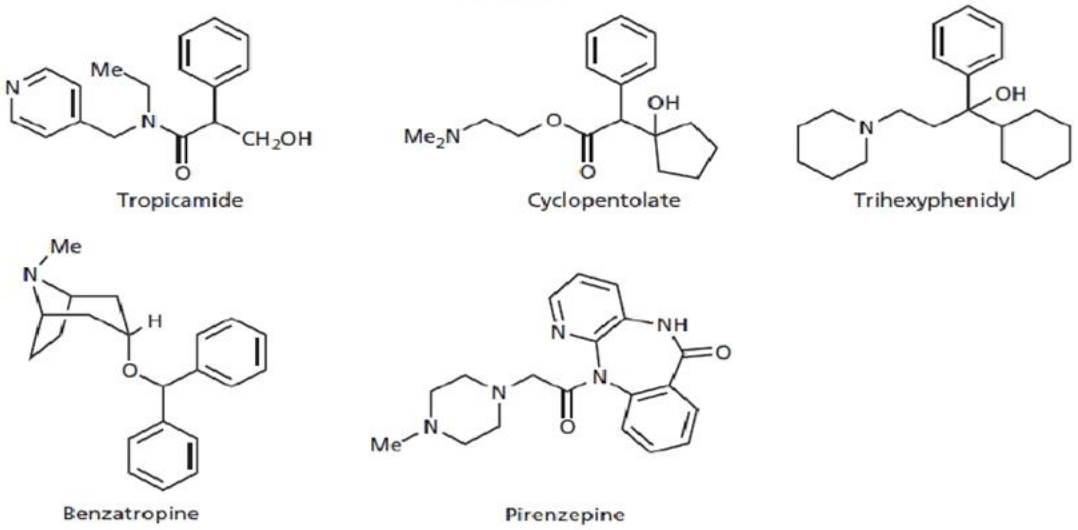


FIGURE 22.31 Some examples of clinically useful cholinergic antagonists.

مناهضات المستقبلة الكولنرجية النيكوتينية Nicotinic antagonists

توجد المستقبلات النيكوتينية في مشابك الأعصاب عند العقد إضافة إلى وجودها عند المشبك العصبي العضلي. مناهضات المستقبلات النيكوتينية العقدية غير مفيدة علاجيا بسبب عدم مقدرتها على التمييز مابين عقد الجهازين الودي ونظير الودي.

بينما تعد مناهضات الوصل العصبي العضلي مفيدة علاجيا وتعرف بالعوامل المحصرة للوصل العضلي العصبي Neuromuscular blocking agents. الاستخدام الرئيسي لهذه المركبات هو إرخاء العضلات البطنية عند التحضير للجراحة مما يسمح باستخدام مستويات أقل من المخدر العام وترفع هامش المأمونية في العمليات.

الكورار curare والتوبوكورارين tubocurarine

الكورار خلاصة جافة لنبات معين وهو مزيج من المركبات ثم عزل منه الجوهر الفعال توبوكورارين الذي كان يستعمل كمحصر عصبي عضلي لكن له آثار جانبية غير مرغوبة وتتوافر الآن عوامل أفضل منه.

MANARA UNIVERSITY

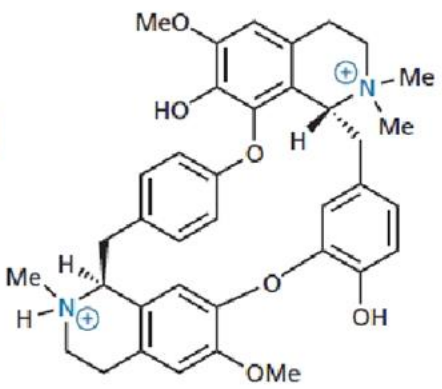


FIGURE 22.32 Tubocurarine.

الجزيء يحمل ذرتي آزوت مشحونتين إيجابا(إحداهما ثالثية مبرتنة والأخرى رباعية) والمسافة بينهما تساوي المسافة مابين مستقبلتين كولنرجيتين منفصلتين.

محصرات الوصل العصبي العضلي النازعة للاستقطاب دكامثونيوم decamethonium وسوكسامثونيوم suxamethonium

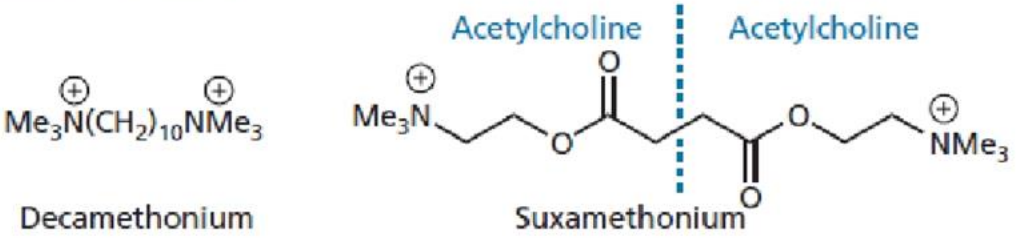


FIGURE 22.34 Decamethonium and suxamethonium.

- **Succinylcholine Chloride** (Suxamethonium)

إن السوكسينيل كولين Succinylcholine هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يستخدم سريريا وهو كيمائيا مشابه جدا للأستيل كولين(جزيئتين منه)، يتميز بأنه يتحلمه بسرعة ويصبح غير فعال سواء في وسط مائي او تحت تأثير انزيم استيراز البلاسما. يتميز ببداية تأثير سريعة ومدة تأثير قصيرة (5 دقائق). يستخدم لاجراء التنبيب داخل الرغامى خلال التحضير للتخدير، ويعطى تسريبا وريديا مستمرا.

MANARA UNIVERSITY

العوامل الستيروئيدية المحصرة للوصل العصبي العضلي (غير نازعة للاستقطاب)

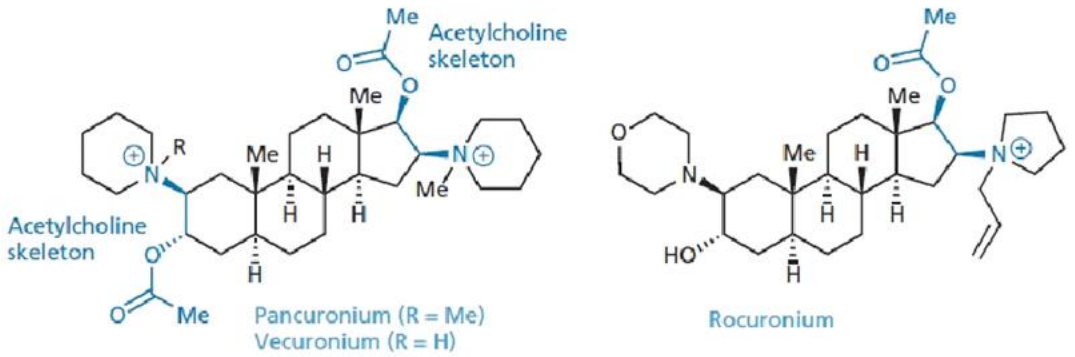


FIGURE 22.35 Steroidal neuromuscular blocking agents.

أتراكوريوم وميفاكوريوم

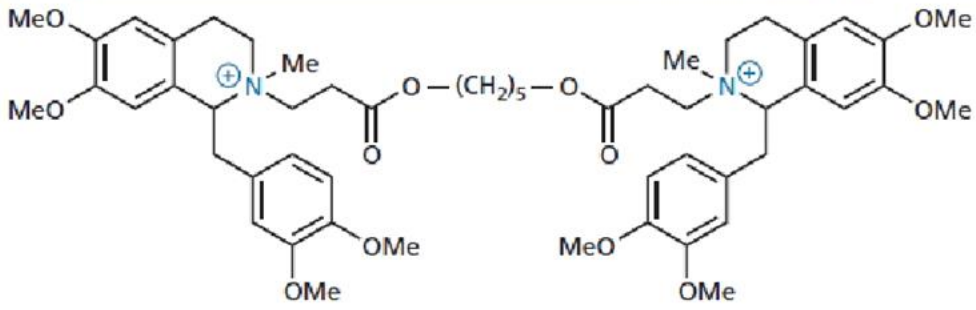


FIGURE 22.36 Atracurium.

MANARA UNIVERSITY

Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy